

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



特 許 公 報

昭和49年11月27日

① 日本国特許庁
公開特許公報

特許庁長官 殿

1 発明の名称
ニヨウソルイ セイノウチ
3-イソオキサゾリル尿素類の製造法
2 発明者
オオツカニヒサシ ミヨウクニゲトチヨウ
大阪府大阪市東住吉区船里町2の126
スミモト シン サブ ロウ
炭 本 信 三 郎 (ほか3名)

3 特許出願人 郵便番号 541
オオツカニヒサシ ミヨウクニゲトチヨウ
大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地
(192) 塩野製薬株式会社
代表者 吉 利 一 雄

4 代 理 人 郵便番号 553
大阪市福島区洲上2丁目67番地
塩野製薬株式会社特許部(電話06-458-5861)
弁理士(6703) 岩 崎 光 隆

5 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 / 通
- (2) 委 任 状 / 通
- (3) 願 書 副 本 / 通



①特開昭 51-63170
③公開日 昭51.(1976) 6.1
②特願昭 49-136722
②出願日 昭49.(1974) 11.27
審査請求 未請求 (全8頁)

庁内整理番号 6516 49
6762 44
6762 44
6422 49

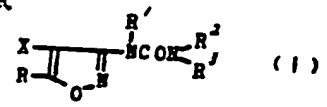
⑤日本分類
16 E342
16 E34
30 F372.21
30 F932

⑤ Int.Cl.³
C07D261/06
C07D261/20H
ADIN 9/22

明 細 書

1 発明の名称
3-イソオキサゾリル尿素類の製造法
2 特許請求の範囲

一般式



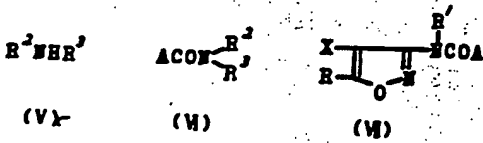
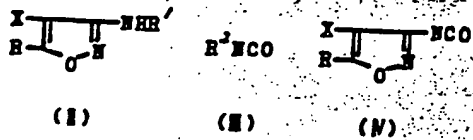
(式中、Rは水素、アルキル基またはアリアル基、R'は水素またはアルキル基、R²およびR³は水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリアル基、アルコキシ基またはアルキルチオ基を表わし、R²とR³は直接または他のヘテロ原子を含んで間接的に連結して含環系を形成してもよく、Xは水素、アルキル基またはハロゲンを表わし、RとXは連結してアルキレン基を形成してもよく、また上記アルキル基、アラルキル基およびアリアル基はハロゲン、アルキル基、ニトロ基およびヒドロキシル基から選ばれた1以上の置換基を有してもよい。)

で示される3-イソオキサゾリル尿素類の製造に

際して、

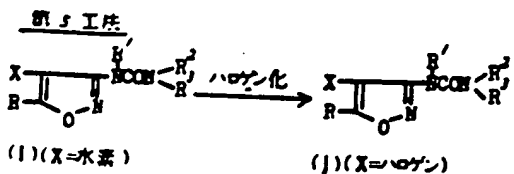
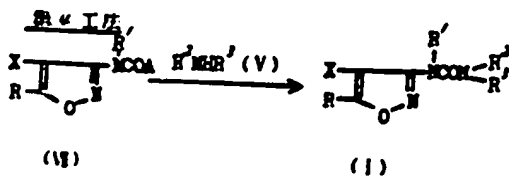
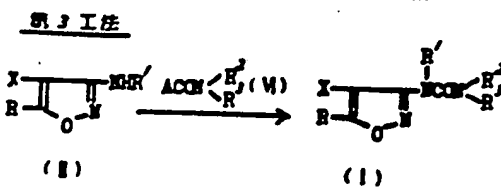
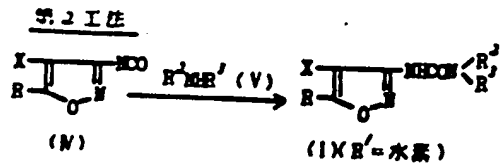
- (1) 3-イソオキサゾリルアミン(II)とイソシアン酸またはそのエステル(III)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(I)(R²=水素)を生成させること；
- (2) イソシアン酸3-イソオキサゾリルエステル(IV)とアミン(V)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(I')(R'=水素)を生成させること；
- (3) 3-イソオキサゾリルアミン(II)とカルバミド酸の反応性誘導体(VI)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(I)を生成させること；
- (4) 3-イソオキサゾリルカルバミド酸の反応性誘導体(VII)とアミン(V)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(I)を生成させること；
- (5) 3-イソオキサゾリル尿素(I)(X=水素)をハロゲン化して対応する4-ハロゲノイソオキサゾール(I)(X=ハロゲン)を生成させること；または
- (6) R', R²およびR³のうち少なくとも1個が水素で

ある3-イソキサゾリル尿素(1)をアルキル化またはアルキルチオ化してR', R²およびR³のうち少なくとも1個が新たに導入されたアルキル基またはアルキルチオ基である3-イソキサゾリル尿素(1)を生成させることを特徴とする3-イソキサゾリル尿素類の製造法。



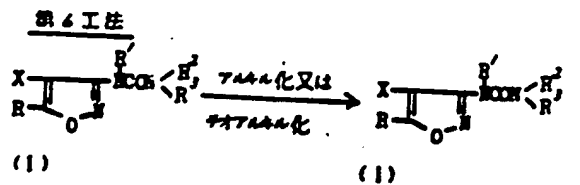
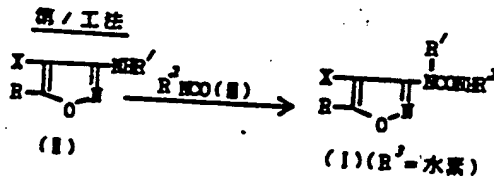
(式中、Aは反応性残基を表わし、R、R', R², R³およびXは前記と同意義を有する。)

本発明の詳細な説明



開昭51-63170(2)
(式中、Rは水素、アルキル基またはアリール基、R'は水素またはアルキル基、R²およびR³は水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアルキルチオ基を表わし、R²とR³は直接または他のヘテロ原子を含んで間接的に連結して含窒素環を形成してもよく、Xは水素、アルキル基またはハロゲンを表わし、RとXは連結してアルキレン基を形成してもよく、また上記アルキル基、アラルキル基およびアリール基はハロゲン、アルキル基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれた1以上の置換基を有してもよい。)
で示される3-イソキサゾリル尿素類の製造法に関する。

この3-イソキサゾリル尿素類(1)の製造法は次式によつて示される：



(R', R², R³のうち少なくとも1個が水素であるもの) (R', R², R³のうち少なくとも1個が新たに導入されたアルキル基又はアルキルチオ基であるもの)

(式中、Aは反応性残基(例えばハロゲン、エステル残基)を表わし、R、R', R², R³およびXは前記と同意義を有する。)

上記定義の用語についてさらに説明を補足すれば、アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、セブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、アルケニル基としてはビニル、アリル、プロペニル、ブチニル、ブタジエニル、シクロヘキセニルなど、アルキニル基としてはエチニル、プロペニル、ブチニルなど、アラルキル基としてはベンジル、フェネチルなど、アリール基としてはフ

特開昭51-63170(3)

媒としては、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼンなどが例示されるが、ピリジンなどの塩基性触媒を溶媒としてかかてもよい。

第5工法はイソキサゾール核の4位のハロゲン化であつて、このハロゲン化はクロル化、臭素化、ヨウ素化などを含む。これらの反応はそれぞれの常法によつて、ハロゲン化剤、触媒、溶媒、温度条件などを適宜選択して実施すればよい。

第6工法は活性アミノ基のアルキル化またはアルキルチオ化であつて、R¹、R²およびR³のうち少くとも1が水素である尿素(1)を原料物質として使用し、その水素をアルキル基またはアルキルチオ基に置換させればよい。アルキル化に際しては、通常のアルキル化剤が一般に使用できる。例えば、メチル化について述べると、臭化メチル、ヨウ化メチルなどのハロゲン化メチル、ジメチル硫酸、ジアゾメタン、メタンスルホン酸メチル、トルエンスルホン酸メチルのような有機酸メチル、ホルムアルデヒドとギ酸の混合物、ホルムアルデ

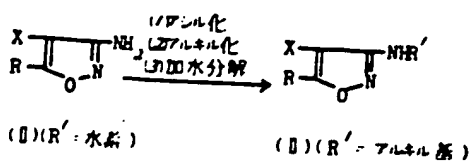
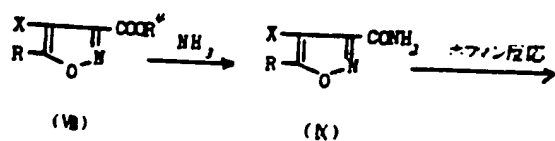
ニル、ナフテルなど、アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど、アルキルチオ基としてはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオなど、ハロゲンとしては塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など、アルキレン基としてはテトラメチレン、ペンタメチレンなどがそれぞれ例示される。

本発明方法の第1および2工法はイソシアン酸もしくはイソシアン酸エステルとアミンとの反応であつて、常法によつて室温下または冷却下もしくは加熱下に適当な不活性溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、ジグリム、ジメチルホルムアミド)中実施すればよい。反応を円滑に行うために塩基性触媒(例えば、ピリジン、トリエチルアミン)を添加してもよい。

第3および4工法はカルバミド酸の反応性誘導体(例えば、ハロゲン化、エステル)とアミンとの反応であつて、塩基性触媒(例えば、ピリジン、トリエチルアミン)の存在下不活性溶媒を使用しもしくは使用せずに加熱下に実施すればよい。溶

媒と還元剤の組合せなどが挙げられる。またアルキルチオ化に際しては、例えば、ハロゲン化アルキルスルフェニルを使用する方法が採用される。これらの反応はそれぞれの常法によつて、温度、溶媒などの反応条件を適宜選択して実施すればよい。

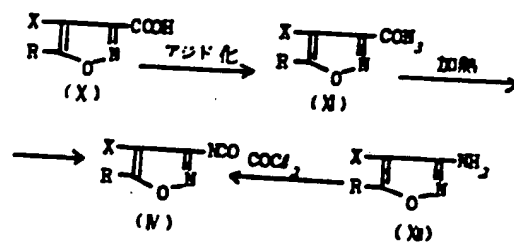
本発明方法で原料物質として使用されるアミン(II)は次式に示されるように対応するカルボン酸エステル(III)から導かれる：



式(II)および(III)中のRおよびXは前記と同意義を有する。

他の原料であるイソシアン酸エステル(IV)は

次式に示されるように対応するカルボン酸(X)またはアミン(XII)から導かれる：



式(II)中のRおよびXは前記と同意義を有する。かくして得られる3-イソキサゾール尿素類(II)は新規化合物であつて、除草剤または殺菌剤として有用である。

以下に本発明方法の実施例を挙げる。

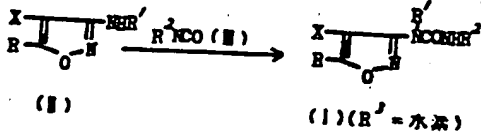
実施例1

3-アミノ-5-ヒ-ブチルイソキサゾール16.82gを無水ベンゼン140mlに溶解し、これにかきまぜながらイソシアン酸メチルエステル8.10gおよびトリエチルアミン0.50gを加え、混合物を室温下に約8時間かきまぜ、一夜放置し、さらに1時間加熱還流させる。水冷却、反応液よ

り析出した結晶を回収し、酢酸エチルより再結晶
すると融点182.0~182.5°Cの無色針状品と
して1-ノルボル-3-(5-7-ブチル-3-1
ジオキサゾリル)尿素2.1619を得る。

実施例2~65

下記の原料物質(Ⅱ)を使用し、実施例1と同
様に反応を行い、対応する目的物質(Ⅰ)(R²=
水素)を得る：



(以下余白)

実施例 No.	D			R ²	目的物質(Ⅰ) mp, bp又はIR
	R	X	R'		
2	H	H	H	Me	1625-1660
3	Me	H	H	Me	2140-2150
4	Et	H	H	Me	1575-1590
5	Pr	H	H	Me	1550-1560
6	i-Pr	H	H	Me	1120-1130
7	c-Pr	H	H	Me	1570-1580
8	Ph	H	H	Me	1925-1960
9	-(CH ₂) ₆ -	H	H	Me	1930-1940
10	Me	H	H	Et	1330-1345
11	i-Pr	H	H	Et	1225-1235
12	t-Bu	H	H	Et	1790-1805
13	Me	H	H	Pr	950-967
14	i-Pr	H	H	Pr	825-895
15	t-Bu	H	H	Pr	1340-1350
16	Me	H	H	i-Pr	1180-1190
17	i-Pr	H	H	i-Pr	1150-1160
18	t-Bu	H	H	i-Pr	1340-1350
19	Me	H	H	Bu	895-905
20	i-Pr	H	H	Bu	710-720
21	t-Bu	H	H	Bu	695-715
22	Me	H	H	At	1100-1110
23	i-Pr	H	H	At	815-825

24	t-Bu	H	H	At	1300-1310
25	Me	H	H	c-He	1640-1650
26	i-Pr	H	H	c-He	1615-1625
27	t-Bu	H	H	c-He	1925-1950
28	H	H	H	Ph	1870-1885
29	Me	H	H	Ph	1880 1890
30	Et	H	H	Ph	1570-1585
31	Pr	H	H	Ph	1600-1610
32	i-Pr	H	H	Ph	1780-1790
33	t-Bu	H	H	Ph	1925-1995
34	c-Pr	H	H	Ph	1585-1600
35	Ph	H	H	Ph	2105-2115(d)
36	-(CH ₂) ₆ -	H	H	Ph	1870-1880
37	Me	H	H	m-Tol	1695-1700
38	i-Pr	H	H	m-Tol	1645-1660
39	t-Bu	H	H	m-Tol	1825-1900(d)
40	Me	H	H	p-Cl-Ph	2025-2070(d)
41	i-Pr	H	H	p-Cl-Ph	1740-1750
42	t-Bu	H	H	p-Cl-Ph	1885-1900(d)
43	Me	H	H	p-Br-Ph	2015-2030(d)
44	i-Pr	H	H	p-Br-Ph	1770-1770(d)
45	t-Bu	H	H	p-Br-Ph	1925(d)
46	H	H	he	Me	630-640
47	Me	H	Mo	Me	770-780

48	Et	H	Me	Me	740-750
49	Pr	H	Me	Me	450-460
50	i-Pr	H	Me	Me	775-785
51	c-Pr	H	Me	Me	670-680
52	t-Bu	H	Me	Me	1500-1510
53	Ph	H	Me	Me	1320-1330
54	-(CH ₂) ₆ -	H	Me	Me	825-835
55	t-Bu	H	Me	Cl ₂ -Ph	1285-1295
56	t-Bu	Cl	Me	Me	1550-1560
57	Me	H	Et	Me	370-380
58	t-Bu	H	Me	Bu	1490, 1407 cm ⁻¹ (CCl ₄)
59	i-Bu	H	H	Me	1425-1495
60	i-Bu	H	Me	Me	123 125°C/0.65mmHg
61	i-Bu	H	Me	At	139-140°C/0.65mmHg
62	t-Bu	H	Me	At	126-127°C/0.65mmHg
63	t-Bu	H	Et	Me	1065-1075
64	t-Bu	H	Me	Et	1683, 1603 cm ⁻¹ (CCl ₄)
65	t-Bu	Br	H	Me	1605-1610

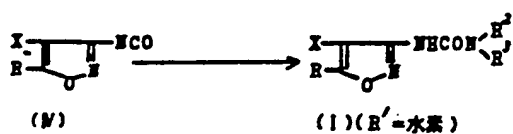
注) 上記表中の略号は下記の意味を有する：H(水素)、Me(メチル基)、Et(エチル基)、Pr(プロピル基)、Bu(ブチル基)、Ph(フェニル基)、At(アリル基)、He(ヘキシル基)、Tol(トル基)、c-(シクロ-)、i-(イソ-)、t-(ターシャリー)、m-(メタ-)、p-(パラ-)、d(分解点)、mp(融点°C)、bp(沸点)、IR(赤外線吸収スペクトル)。

実施例 66

イソシアン酸 5-tert-ブチル-3-イソオキサゾリルエステル 1.99g をベンゼン 120ml に懸濁させ、これに N-メチルブチルアミン 1.15g を加え、3時間還流させる。冷後、反応液から溶液を留去し、残渣をシリカゲルの薄層クロマトグラフィーに付し、n-ブチル-ノノチル-3-(5-tert-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素 2.73g を得る。本品はヘキサンより再結晶し、融点 65.5~66.5°C の結晶を得る。収率 82.8%。

実施例 67-135

下記の原料物質 (N) を使用し、実施例 66 と同様に行い、対応する目的物質 (I) (R' = 水素) を得る：



実施例 No	D				目的物質 (I) (R' = 水素)	mp, bp 又は IR
	R	X	R ²	R ³		
67	t-Bu	H	Me	Me	119.5-120.5	
68	Me	H	H	H	201-203(d)	
69	t-Bu	H	H	H	179.5-180.5	
70	Me	H	Me	Me	150.5-151.5	
71	t-Bu	H	Me	Al	900-910	
72	t-Bu	H	Me	Met	1060-1070	
73	Me	H	-CH ₂ CH ₂ O -CH ₂ CH ₂		1700-1710	
74	i-Pr	H	Me	Me	690-700	
75	i-Bu	H	Me	Me	90.5-91.0	
76	i-Pr	H	Me	Bu	1650, 1616 m ¹ (CCl ₄) 1678, 1630 m ¹ (CCl ₄)	
77	i-Bu	H	Me	Bu	m ¹ (CCl ₄)	
78	t-Bu	H	Me	Et	88.5-89.5	
79	t-Bu	H	Et	Et	1220-1235	
80	t-Bu	H	Pr	Pr	750-80.5	
81	t-Bu	H	i-Pr	i-Pr	200-205(d)	
82	t-Bu	H	Et	Bu	167, 1612 m ¹ (CCl ₄)	
83	t-Bu	H	Me	c-He	149.5-150.5	
84	t-Bu	H	Me	Ph	122.5-1230	
85	t-Bu	H	Me	Bz	1070-1080	
86	t-Bu	H	Al	Al	1676, 1610 m ¹ (CCl ₄) 1678, 1611 m ¹ (CCl ₄)	
87	t-Bu	H	Bu	Bu		
88	t-Bu	H	i-Bu	i-Bu	1120-1130	

89	Me	H	Me	Bu	790-800	
90	Me	H	Me	Al	890-900	
91	Me	H	Me	Met	910-920	
92	Me	H	H	o-F-Ph	1700-1710	
93	Me	H	H	2,4-C ₆ H ₃ -Ph	2080-2090	
94	Me	H	H	p-MO ₂ -Ph	253-254(d)	
95	Me	H	-(CH ₂) ₆ -		1930-1940	
96	Me	H	-(CH ₂) ₇ -		1390-1400	
97	Et	H	Me	Me	86.5-87.5	
98	Et	H	Me	Bu	1652, 1624 m ¹ (CCl ₄) 665-675	
99	Et	H	Me	Al	670-680	
100	Et	H	Me	Met		
101	Et	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		121.5-1220	
102	Pr	H	Me	Me	880-890	
103	Pr	H	Me	Bu	1680, 1622 m ¹ (CCl ₄)	
104	Pr	H	Me	Al	550-570	
105	Pr	H	Me	Met	640-650	
106	Pr	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		108.5-1090	
107	i-Pr	H	Me	Al	555-565	
108	i-Pr	H	Me	Met	544-555	
109	i-Pr	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		130.5-131.5	
110	i-Bu	H	Me	Al	255-270	
111	i-Bu	H	Me	Met	820-830	
112	i-Bu	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		109.5-110.5	

113	t-Bu	H	H	s-Bu	132.5-1340	
114	t-Bu	H	H	i-Bu	121.5-1220	
115	t-Bu	H	H	t-Bu	180.5-183.5	
116	t-Bu	H	H	2,4-C ₆ H ₃ -Ph	226.5-2270	
117	t-Bu	H	H	Bz	136.5-137.5	
118	t-Bu	H	H	α-Me-Bz	1180-1190	
119	t-Bu	H	Me	Pr	760-770	
120	t-Bu	H	Me	i-Pr	90.5-91.5	
121	t-Bu	H	Me	s-Bu	113.5-114.5	
122	t-Bu	H	Me	i-Bu	113.5-114.5	
123	t-Bu	H	Me	t-Bu	1490-1510	
124	t-Bu	H	Me	He	1679, 1615 m ¹ (CCl ₄)	
125	t-Bu	H	Me	α-Me-Bz	1210-1220	
126	c-Pr	H	Me	Me	1450-1460	
127	c-Pr	H	Me	Met	77.5-78.5	
128	Ph	H	Me	Me	1830-1850	
129	Ph	H	Me	Met	1280-1290	
130	-(CH ₂) ₆ -		Me	Me	164.5-165.5	
131	-(CH ₂) ₇ -		Me	Met	111.5-1120	
132	t-Bu	H	-(CH ₂) ₆ -		1320-137.5	
133	t-Bu	H	-(CH ₂) ₇ -		1140-1150	
134	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1790-1800	
135	H	H	Me	Met	1717, 1595 m ¹ (CCl ₄)	
136	H	H	2,4-C ₆ H ₃ -Ph	H	205.0-207.0(d)	

137	H	H	Me	Me	1135-1145
138	t-Bu	H	Me	H	1470-1480

注) 表中の略号は下記の意義を有する: Me(メチル基)、Bz(ベンジル基)、s-(セカンダリー)、その他は前記と同意義を有する。

実施例139

1-ジメチル-3-(5-tert-ブチル-3-イソキサゾリル)尿素10999を乾燥したジメチルホルムアミド10mlに溶解し、室温下にかきまぜつつ50%水酸化ナトリウム2759を加え、60℃で15分間加熱する。10℃に冷却し、ヨウ化メチル2869を乾燥したジメチルホルムアミド30mlに溶かした溶液を加え、1時間で蒸下し、80℃で5分間加熱し、溶液を留去する。残液に水150mlを加え、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を無水芒硝で乾燥し、溶液を留去し、残液をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付し、融点90~91.0℃の結晶として1,1,3-トリメチル-3-(5-tert-ブチル-3-イソキサゾリル)尿素10999を得る。

150	t-Bu	H	Bu	Me	Et	130-135(浴温)0.25mmHg
151	Me	H	Bu	Et	Me	140-145(浴温)0.67mmHg

注) 略号は前記と同意義を有する。

実施例152

1-(5-メチル-3-イソキサゾリル)尿素を使用し、実施例139と同様に反応を行い、融点77.0~78.0℃の結晶として1,3-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソキサゾリル)尿素216相当および融点146.0~147.0℃の結晶として1-メチル-1-(5-メチル-3-イソキサゾリル)尿素485相当をそれぞれ収率として得る。

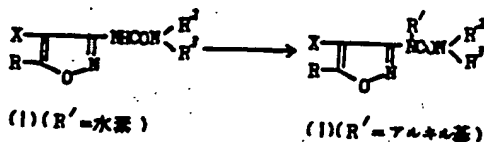
実施例153

1-(5-tert-ブチル-3-イソキサゾリル)尿素を使用し、実施例139と同様に反応を行い、融点90.0~91.0℃の結晶として1,1,3-トリメチル-3-(5-tert-ブチル-3-イソキサゾリル)尿素5616相当、融点150.0~151.0℃の結晶として1,3-ジメチル-3-

収率93.8%

実施例140-151

下記の原料物質(1)(R'=水素)を使用し、実施例139と同様に反応を行い、対応する目的物質(1)(R'=アルキル基)を得る:



実施例 No	(1)(R'=水素)					目的物質(1)(R'=アルキル基) mp, bpまたはIR
	R	X	R'	R'	R'	
140	Me	H	Me	Me	Me	105-108(浴温)0.45mmHg
141	Et	H	Me	Me	Me	1130-1140(0.67mmHg)
142	Pr	H	Me	Me	Me	1150-1160(0.67mmHg)
143	i-Pr	H	Me	Me	Me	1060-1070(0.30mmHg)
144	i-Bu	H	Me	Me	Me	1230-1240(0.30mmHg)
145	n-Pr	H	Me	Me	Me	1320-1330(0.55mmHg)
146	Ph	H	Me	Me	Me	1451, 1423cm ⁻¹ (CCl ₄)
147	(CH ₂) ₆	-	Me	Me	Me	138-139(0.55mmHg)
148	H	H	Me	Me	Me	91-92(0.30mmHg)
149	t-Bu	H	Bu	Me	Me	130-135(浴温)0.25mmHg

2,2,4,4相当および融点134.0~135.0℃の結晶として1-メチル-1-(5-tert-ブチル-3-イソキサゾリル)尿素4697相当をそれぞれ収率として得る。

実施例154

1-メチル-3-(5-tert-ブチル-3-イソキサゾリル)尿素を使用し、実施例139と同様に反応を行い、融点150~151.0℃の結晶として1,3-ジメチル-3-(5-tert-ブチル-3-イソキサゾリル)尿素1636相当および融点90.0~91.0℃の結晶として1,1,3-トリメチル-3-(5-tert-ブチル-3-イソキサゾリル)尿素3396相当をそれぞれ収率として得る。

実施例155

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソキサゾリル)尿素03109を無水エタノール100およびナトリウム400488からなるナトリウムエトキシドに加え、室温下15分間かきまぜたのち、エタノールを減圧除去する。残液に無水エ

ゼン3mlを加え、硫酸ジメチル0.2gを滴下し、室温下2時間かきまぜたのち、さらに1時間40分間還流する。冷後、不溶物を除去し、ベンゼン溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、無水芒硝にて乾燥し、溶液を除去する。残液をカラムクロマトグラフィーにより精製し、1,3-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素0.197gを得る。収率52.3%。

実施例156

3-アミノ-5-メチルイソオキサゾール0.906gにピリジン3gと塩化ジメチルカルバモイル1.18gを加え、60℃にて55時間かきまぜる。ピリジンを減圧除去し、残液に水15mlと5%塩酸を加えて抽出し、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層よりクロロホルムを除去し、残液に1.5%ナトリウム性水酸化ナトリウム液2.5mlを加え、室温に2日間放置し、溶液を除去する。残液に水100mlを加え、塩酸酸性としたのち、クロロホルムで再び抽出し、クロロホルム

3-イソオキサゾリル)尿素0.31gを得る。IR:1698, 1604cm⁻¹(CCl₄)。

実施例159

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を使用し、実施例158と同様に反応を行い、油状物として1-メチル-1-ブチルチオ-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。IR:1693, 1618cm⁻¹(CCl₄)。

実施例160

1,1-ジメチル-3-(5-ヒ-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素2.18gと無水酢酸ナトリウム0.93gを水酢酸10mlに溶解した溶液に臭素1.65gを加える。これを50℃にて33時間攪拌し、水100mlを添加し、塩化メチレンにて抽出する。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液と水で順次洗浄し、減圧濃縮して溶液を除去する。残液をシリカゲルを使用してカラムクロマトグラフィーにより精製したのち、ベンゼン-ペンゼン脱着(2:1容積比)より再結晶し、融点164.5~165.5℃の結晶として1,

1-メチル-3-(5-ヒ-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素を水洗し、芒硝で乾燥し、溶液を除去する。残液をシリカゲルを使用してカラムクロマトグラフィーに付して精製し、融点150.5~151.5℃の結晶として1,1-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素0.4735gを得る。収率56%。

実施例157

3-メチルアミノ-5-ヒ-ブチルイソオキサゾールを使用し、実施例156と同様に反応を行い、融点70.0~71.0℃の結晶として1,1,3-トリメチル-3-(5-ヒ-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。

実施例158

1-メチル-3-(5-ヒ-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素1.97gをピリジン30mlに溶解し、-30~-40℃に冷却下塩化ブチルスルフェニル1.35gを加える。混合物を-30~-40℃で6時間、さらに室温下一夜放置する。反応物を常法により処理し、油状物として1-メチル-1-ブチルチオ-3-(5-ヒ-ブチル-

-ジメチル-3-(4-プロモ-5-ヒ-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。

実施例161

3-(5-ヒ-ブチル-3-イソオキサゾリル)カルバミド酢酸メチルエステル2.37gにジメチルアミン20mlを加え、封管中100℃にて24時間加熱する。反応液よりジメチルアミンを除去し、残液をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにて精製し、1,1-ジメチル-3-(5-ヒ-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素2.53gを得る。収率70.6%。

実施例162

3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)カルバミド酢酸メチルエステルを使用し、実施例161と同様に反応を行い、1,1-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。収率69.5%。

実施例163

3-メチルアミノ-5-ヒ-ブチルイソオキサゾール1.540gをシリカゲルを使用してカラムクロマトグラフィーにより精製したのち、ベンゼン-ペンゼン脱着(2:1容積比)より再結晶し、融点164.5~165.5℃の結晶として1,

下塩化水素ガスを30分間導入し、1時間そのままかき混ぜたのち、減圧留去して過剰の塩化水素ガスを除く。トルエン30ccを追加し、50~70℃にて35時間ホスゲンガスを導入する。混合液を室温下に一夜放置し、浴温40~45℃にてトルエンを留去する。残液にピリジン30ccとジエチルアミン1gを加え、50℃にて4時間かき混ぜる。反応液よりピリジンを減圧留去し、残液に水30ccを加え、塩酸酸性としたのち、クロロホルムにて抽出する。クロロホルム層を減圧濃縮し、残液をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して融点900~910℃の結晶として1,1,3-トリメチル-3-(5-ヒープチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。

特許出願人 増野薬業株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光隆

△前記以外の発明者

クサノ クサノ
滋賀県草津市草津2の4の4 /
ユキナガ ヒサリ ロウ
行 永 寿 二 郎
トヨノウケンヒガノセムラオオアヤシカワ
大阪府豊能郡東能勢村大字吉川1の3の342
イシヅカ イチ ロウ
石 塚 一 郎
イケン ハナヤマ
大阪府池田市畑町619の6
スギ タ ヲ 男
杉 田 実 男